

リンパ流の増加を定量的に解析する方法の開発について

Development of a method to estimate human lymph increase through thoracic duct by blood test

河合佳子

要約 ヒトの深部のリンパ流を含めた胸管リンパ流量を定量的に評価する方法はこれまでになく、私共は世界で初めて、血液の希釈状態がリンパ流を反映している可能性を示唆できる研究結果を2015年に報告した。具体的には、ボランティアの被験者に用手的リンパドレナージや仰臥位での腹式呼吸等、胸管リンパ流の増加が見込まれる手技を行うことにより血液の希釈が惹起され、その結果、血中バソプレシン濃度が低下すること、この血液の希釈率から胸管リンパ流量が推測できる新しい測定法の可能性について報告した。

そこで、今回はこれまでの研究結果が実際に生体内で惹起されている現象を反映しているかについて検証するために、ウサギを用いて実際に胸管リンパ流を可視化し、リンパ流の増減を観察するとともに、採血データの希釈度から胸管リンパ流量を推測する方法を確立した。今後、ヒトの血液希釈の状態をより精密に数値化する式を考案し、胸管リンパ流量をより正確に定量化できるよう研究を進めていきたい。

Summary

To confirm our previous study that lymph drainage or abdominal respiration has induced hemodilution in human subjects, we performed in vivo experiments using Japanese white rabbit. About 6-month-old male Japanese white rabbits were used in the animal experiments. Anesthesia was maintained with about 3.0% isoflurane under N₂O + 100% O₂ inhalation. Ventilation was maintained at 40 mL/breath for 20 breaths/min. Physiological saline solution was administered at rated 18 mL/h during the experiments.

Firstly, we attempted to evaluate lymph flow through the thoracic duct using Sonazoid-based contrast-enhanced ultrasound (CEUS)-guided method. Sonazoid is the contrast material for echo graphic examination. Then, we investigated the effects of manual lymph drainage of the chylocyst on the numbers of red blood cells, hematocrit levels, and so on.

In the present study, we confirmed that a Sonazoid-based CEUS-guided method was the most useful technique for producing real-time images of lymph flow through the thoracic duct in anesthetized rabbits. In addition, in these present experiments involving anesthetized rabbits, we confirmed that manually massaging the chylocyst produced significant hemodilution. In future, we would like to construct an estimated formula for lymph flow through thoracic duct.

Key Words: lymph flow, hemodilution, vasopressin, anti-diuretic hormone

Yoshiko Kawai

東北医科薬科大学医学部生理学教室

Tohoku Medical and Pharmaceutical University

1. はじめに

これまでの解剖学の教科書等でも示されているように、腹部のリンパ管は下肢や腸管のリンパ液を回収し、腹部後面にある乳び槽を通して胸管から静脈に合流する一方向の流れを作っている脈管である。血管系は血管造影などで流れを可視化する方法がすでに確立されているが、生体内でのリンパの流れ、特に深部のリンパ流を可視化することは非常に難しいのが現状である。また、リンパドレナージなどの施術で「リンパの流れが良くなる」と言われているものの、本当に流量が増加しているのか、という点においては、その証明が大変に難しい。

そこで、私たちが注目したのは、赤血球を含まないリンパ液が血液に合流することによって血液が薄まるのではないかと、そして、この希釈度合いが、胸管を通して血液に合流するリンパ流量の指標になるのではないかと、ということであった。実際にボランティアを募り、リンパ流を増やすと言われているリンパドレナージや腹式呼吸を行うと血液希釈が起こり、その希釈によって体液の量を調節する重要なホルモン、抗利尿ホルモンの分泌まで変化する、ということが確認できた¹⁾。これらの実験で計算上得られるリンパ流量は、体重から算出した循環血液量を用いた希釈率から、通常のリンパ流²⁾に比べ4 - 5倍に増加することが確認でき

た。これまでの結果から、リンパ流を増やすと血液の希釈が起こる、という傍証は得られていたが、本当に胸管を通るリンパ流の増加を反映しているか、という点では推測の域を出ることができなかった。

そこで今回、動物実験で直接リンパ流が血液に流れ込む部位を確認できるか、また、乳び槽のマッサージにより血液希釈は認められるか、という2点についての実験を行った。

2. 材料と方法

実験は約3kg、生後半年程度の雄の白色家兎を用いた。

ウサギは3% イソフルレンにて全身麻酔を行い、人工呼吸は40mL/回で1分間に20回行った。また、静脈ルートを確保し、生理食塩水を18mL/時で持続的に投与した。まず開腹して直視下に乳び槽に注射針を刺入して超音波造影剤ソナゾイド1mLを頭側に向かって注入した(図1)。超音波検査用プローブは、胸管から静脈に合流する左頸部にセットし、超音波測定機器にてリンパ流が血流に流れ込む部位を観察した。

この超音波造影剤ソナゾイドは、一重膜のリン脂質内にペルフルブタンというガス体を封入したマイクロバブルであり、コンベックス型プローブを用いて観察するとコントラストモードでは白く描出され、基本モードでは描出されない、という

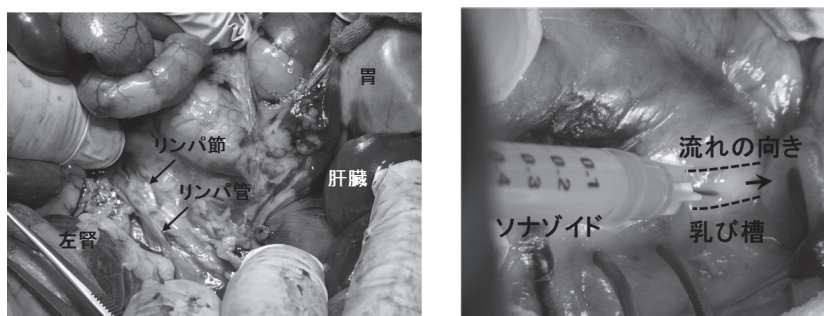


図1. ウサギ乳び槽への造影剤ソナゾイド注入方法

のが特徴である。また、音圧を上げてフラッシュするとバブルが破裂して見えなくなる、というのも本造影剤による高輝度の陰影かどうか判別するための大きな特徴である。私共は、センチネルリンパ節の描出のために本造影剤を用いた詳細な研究結果を報告しているので、描出条件に関してはそちらをご参照いただければと考える³⁾。

本実験では胸管合流部が可視化できるのを確認した後、乳び槽を直接マッサージし、リンパ流の変化を観察した。また、乳び槽マッサージ前後で血液を採取して比較し、血液の希釈度を推測した。

3. 結果

乳び槽に直接ソナゾイドを注入しマッサージをした後、頸部にプローブを当てて胸管から静脈に流れ込むところを観察したところ、胸管から静脈に合流する部位を可視化することができた。また、音圧を上げた際に消失が認められたことから、胸管と静脈の合流部の高輝度の流れはソナゾイドによるものと確認できた。

また、乳び槽マッサージの前後で血液検査値の変化について表1にまとめた。表1のごとく、乳び槽マッサージ後には各検査データ（総蛋白、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット）にてマッサージ前に比し、検査値の有意な低下が認められた。このことから、マッサージ後には血液が希釈されていることが確認できた。

4. 考察

本動物実験にて超音波造影剤ソナゾイドを用いて、胸管のリンパ流という深部のリンパ流を可視化することができた。さらに、胸管を通ってきた

ソナゾイドが静脈に流れ込むと急激に消失するのが確認できた。この現象は、静脈内に流入するとソナゾイドの濃度が低くなるために超音波で判定できなくなる、という特徴と考えられる。また、ソナゾイドの流入量は乳び槽のマッサージをすることによって増加することも確認できた。これは、ヒトでの先行実験結果を裏付ける結果であると同時に、リンパ流を増加させると考えられる手技を行うことにより、ヒトと同様に実験動物でも血液の希釈が惹起されることも確認できた。本結果から、血液希釈度は、胸管リンパ流を推測する指標となりうることが示唆された。

ヒトの水分含有量は性別・体型別・年齢別に異なっていることが生理学的によく知られている⁵⁾。このパラメータを加味することによって、より循環血液量を正確に計算することができ、その血液希釈度から、単位時間あたりに血液に流れ込んだリンパ流量を推察することができると考えられる。今後、さらに緻密な条件設定での解析を進め、より正確なリンパ流量算出法を確立させること、そして血中の抗利尿ホルモン濃度以外にも有用なパラメータがないか、についての研究を進めていきたい。

5. まとめ

動物実験により、乳び槽からのリンパ流が血液に流れ込むところを直接確認できる方法を開発し、乳び槽マッサージにより胸管からのリンパ流が増加することが確認できた。また、乳び槽のマッサージにより血液希釈が認められることから、血液検査によってリンパ流量を推測できることも確認できた。

表1. 乳び槽マッサージ前後でのウサギ血液検査データの比較

	総蛋白(g/dL)	赤血球数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	ヘモグロビン(g/dL)	ヘマトクリット(%)
マッサージ前	4.1 $\pm$ 0.2	675 $\pm$ 2.8	14.8 $\pm$ 0.6	42.0 $\pm$ 1.5
マッサージ後	3.5 $\pm$ 0.2 **	585 $\pm$ 2.9 **	12.8 $\pm$ 0.4 **	36.7 $\pm$ 1.7 **

** p<0.01 (マッサージ前との比較)

[文献]

- 1) Kawai Y, Ajima K, Nagai T, et al: Abdominal Respiration Induces Hemodilution and Related Reduction in ADH Concentration of Blood, Lymphat Res Biol. 13: 202-207, 2015.
- 2) Ohhashi T, Mizuno R, Ikomi F, Kawai Y: Current topics of physiology and pharmacology in the lymphatic system. Pharmacol Ther. 105: 165-188, 2005.
- 3) Kawai Y, Ajima K, Nagai T, Kaidoh M, Ohhashi T: Real-time imaging of the lymphatic channels and sentinel lymph nodes of the stomach using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in a porcine model. Cancer Sci. 102: 2073-2081, 2011.
- 4) Ajima K, Kawai Y, Maejima D, et al: Lymph drainage from the chylocyst induced hemodilution in an in vivo rabbit study. Lymphat Res Biol. 2017: in press.
- 5) 前田正信：第8編 体液. 小澤澪司、福田康一郎 監修、標準生理学第8版、p 473 - 498、医学書院、東京、2014.